

© БОРИСОВА Е. А., ПАШОВ А. И., БУЛАНОВ М. Н.

УДК 618.11-006-079.4(048.8)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Е. А. Борисова¹, А. И. Пашов¹, М.Н. Буланов²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства и гинекологии ИПО, зав. – д. м. н., проф. А. Т. Егорова; ² ФГБОУ ВПО Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого Министерства образования и науки РФ, ректор – член-корр. РАМН В. Р. Вебер; кафедра внутренних болезней ИМО, зав. – член-корр. РАМН В. Р. Вебер.

Резюме. Деление на доброкачественные и злокачественные опухоли на догоспитальном этапе очень важно, так как имеется принципиальное различие в тактике ведения и лечения больных. Морфологическая структура опухолей многообразна, прогноз зависит не только от стадии заболевания, но и от степени дифференцировки тканей. Популяционный скрининг женщин с использованием ультразвукового исследования и онкомаркера СА-125 не помог сократить уровень смертности от рака яичников. Возможно, улучшить раннюю диагностику рака яичников позволит комплексное применение ультразвукового обследования, доплерографии и онкомаркеров СА-125, HE-4, индекса ROMA.

Ключевые слова: опухоли яичников, скрининг, ультразвуковое исследование, доплерография, онкомаркеры, индекс ROMA.

CONTEMPORARY STATE OF THE PROBLEM OF THE OVARIAN CANCER DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS

E. A. Borisova¹, A. I. Pashov¹, M. N. Bulanov²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky,

² Novgorod State Medical University named after Yroslava Mudrogo

Abstract. The division into benign and malignant tumors at a prehospital stage is very important, as there is a fundamental difference in tactics and treatment of patients. Morphological structure of the tumors are diverse, prognosis depends not only on the stage of the disease, but also on the degree of differentiation the tissues. Populating screening for women with ultrasound and tumor marker CA-125 has not helped to reduce mortality from ovarian cancer. Perhaps, to improve early diagnostics of ovarian cancer will allow the complex application of ultrasound, Doppler ultrasound and tumor markers CA-125, HE-4, index ROMA.

Key words: ovarian tumors, ovarian cancer, screening, ultrasound, Doppler ultrasound, tumor markers, index ROMA.

Проблема дифференциальной диагностики опухолей яичников сложна и чрезвычайно актуальна. Термин «опухоль яичника» является собирательным понятием, которое включает как истинные опухоли злокачественного и доброкачественного характера, так и ретенционные образования. Кроме того, в непосредственной близости от яичников располагается ряд рудиментарных образований, играющих роль источников некоторых опухолевых процессов [5,9].

М. Ф. Глазунов (1954) в своей монографии «Опухоли яичников», писал: «По сравнению с другими органами, где речь идёт о двух основных компонентах – паренхиме органа и его строме, в яичнике уже в нормальных условиях можно говорить как минимум о шести компонентах, могущих дать начало опухолевому зачатку. Помимо функционирующих, в яичнике или в непосредственной близости от него имеется ряд рудиментарных образований, оставшихся со времени

эмбриогенеза. Наконец, следует считаться со вполне реальной возможностью попадания на поверхность яичника клеток из соседних органов, в частности, с возможностью имплантации эпителия труб, а может быть и матки». Способность опухоли эволюционировать из простой кисты в рак яичника – основная мысль уникального исследования М.Ф. Глазунова [4].

Эпителий того или иного рода образований яичников часто не имеет аналогов в нормальных компонентах яичников. Ещё в 1899 году учёные предположили, что эпителий серозных и псевдомуцинозных кистом гистогенетически едины и представляют собой лишь разные линии развития зачатка мюллеровой природы. М. Ф. Глазунов (1937) высказался об имплантационном характере зачатка эпителиальных кистом, возникающих в результате «прививки» трубного эпителия, особенно при воспалительных процессах в области придатков матки [4].

В 2012 году S. Campbell в исследовании о происхождении рака яичника высказывается об обнаружении предшественника — рака *in situ*, названного серозной внутриэпителиальной трубной карциномой. По его мнению, он находится в фаллопиевой трубе и на морфологическом уровне напоминает низкодифференцированную серозную карциному яичника [30].

J. Prat (2012) в своей статье также указывает на «мюллеровую неоплазию» на поверхности яичника как источнике канцерогенеза [24]. A. A. Flesken-Nikitin с соавт. (2013) описывают недавно обнаруженную зону стволовых клеток на переходной зоне между маточной трубой и яичником, которая содержит клетки, склонные к злокачественной трансформации [29].

Ту же природу (зачаток мюллерового протока), по мнению М.Ф. Глазунова, имеют параовариальные кисты [4,7]. Хотя, по мнению С. G. Przybycyn с соавт. (2010) эпителиальная карцинома не была описана в местах локализации параовариальных кист, что делает теорию происхождения рака яичников из клеток мюллерова протока сомнительной [11].

S. Campbell (2012) с учётом морфологического и молекулярно-генетического исследования делит злокачественные опухоли яичника на два типа. К первому типу относятся медленно растущие виды опухоли: высокодифференцированный серозный и эндометриальный раки, светлоклеточный рак, муцинозный рак, карциному Бреннера и все пограничные опухоли. Эти виды опухолей составляют лишь 25% от всех видов рака яичников и являются в 10% случаев причиной смерти, оставляя пациентам высокие шансы на выживание. Опухоли второго типа более агрессивны. К ним относятся низкодифференцированные серозные, эндометриальные, недифференцированные опухоли и карциносаркомы. Опухоли второго типа составляют 75% от всех раков яичников и имеют 90% летальность [28,30,16].

J. Prat (2012) считает, что в настоящее время идёт эпоха персонализированной медицины рака, в связи с чем гистопатологическая диагностика типов опухолевых клеток является обязательным условием успешного лечения и классифицировать рак яичника на два типа (медленно растущие опухоли и агрессивные опухоли) нецелесообразно [24].

Рак яичника — это наиболее агрессивное онкологическое заболевание с уровнем пятилетней выживаемости около 40-46%. В структуре раковых заболеваний у онкогинекологических больных — рак яичника занимает третье место по заболеваемости после рака тела и шейки матки и является лидирующей причиной смертности в женской онкологии. Пациенты с 1-й стадией заболевания имеют 5-летней уровень выживаемости — 80-90%, тогда как с 3-4 стадией болезни — 10-20% [1,23].

Причиной позднего выявления заболевания является отсутствие специфических симптомов, лёгкость перехода

опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей), особенности распространения опухоли: имплантационное, гематогенное и лимфогенное. Исключительно важным фактором, влияющим на прогноз заболевания и на исход лечения, является раннее выявление опухолей, подозрительных на рак, и направление пациентов в онкогинекологические центры для дальнейшей диагностики и лечения [1,2,4,6].

В настоящее время стандартом обследования пациентов является: 1) ультразвуковое обследование трансабдоминальное и трансвагинальное с цветным доплеровским картированием; 2) определение уровня онкомаркера СА-125 в периферической крови пациенток [4,17,18,21,23,28].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) — наиболее доступный, не инвазивный, наименее дорогостоящий и легко воспроизводимый метод исследования [1,4,8,17,21,22,25,30,31]. Первые сообщения, посвящённые использованию доплерографии для диагностики злокачественных образований женской половой сферы, были опубликованы в 1989 году тремя независимыми группами исследователей: A. Kurjak, T. Woum, T. Nata. В дальнейшем возможность эффективного использования доплерографических методов для диагностики онкологической патологии была наглядно подтверждена большим количеством проведённых исследований [1,17,22,31].

По мнению М.Н. Буланова (2010), методологически взвешенное, стандартизированное использование доплеровских методик в сочетании с эхографическими критериями позволяет с достаточно высокой точностью ещё на доинвазивном этапе дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования яичников [1].

СА-125 — в настоящее время основной опухолевый маркер, используемый для диагностики, мониторинга и контроля за эффективностью терапии рака яичников [14,15,17,18,28]. Повышение уровня СА-125 характерно не только для рака яичников, но и для не эпителиального рака, рака тела и шейки матки, рака маточных труб, доброкачественных заболеваний внутренних половых органов (внутренний и наружный эндометриоз, миома матки, воспалительные заболевания). Его повышение наблюдается в первом триместре беременности, перед и во время менструации, а также при ряде злокачественных экстрагенитальных заболеваний — раке поджелудочной железы, легких, кишечника, молочной железы. Незначительное повышение концентрации отмечено при некоторых аутоиммунных процессах, гепатите, хроническом панкреатите, циррозе печени [6,7,10,12,13,18,19,27,29].

Впервые группой исследователей во главе с М. Schummer (1999) было установлено, что секреторный белок 4 эпидидимиса HE-4 экспрессируется избыточно при раке яичников. Первые сообщения об использовании HE-4 как

потенциального биомаркёра рака яичников были опубликованы I. Hellstrom с соавт. в 2003 году [3,12,13,15,27,28].

В исследованиях J. M. Escudero (2012), R. Moore с соавт. (2009), Yong Man Kim (2011), R. Molina с соавт. (2012), T. Van Gorp с соавт. (2011) отмечается, что совместное использование СА-125 и HE-4 повышает чувствительность до 70 % - 90,1 % при специфичности 75% - 95 % - до 96,2 %. В 2011 году в результате исследований Yong Man Kim были получены данные о том, что уровень HE-4 в 32 % случаев был повышен у женщин с подтверждённым диагнозом рака яичника при нормальных показателях СА-125 [3,12,13,14,15,18,19,25].

Алгоритм использования этих двух маркёров на основе анализа логистической регрессии (индекс ROMA) позволяет стратифицировать пациенток на группы с высоким и низким риском развития рака яичников в пре- и постменопаузальном периоде. Индекс ROMA-1 в пременопаузе более 12,9 % указывает на высокий риск обнаружения рака, менее 12,9 % – на низкий риск. В постменопаузе более высокий риск обнаружения рака яичников при определении индекса ROMA-2 составляет более 24,7 %, менее 24,7 % – низкий риск. Таким образом, в настоящее время нет онкомаркёра со 100 % чувствительностью и специфичностью для диагностики рака яичников на ранней стадии, поэтому диагностическая ультразвуковая визуализация по-прежнему имеет важное значение для подтверждения или опровержения высоких уровней онкомаркёров [23].

Предположение, что раннее обнаружение рака яичников может подарить пациенткам годы жизни, даёт основание для проведения скрининговых программ. Для успешного осуществления скрининговых программ требуется достижение позитивного предсказательного уровня (PPV) менее 10 % (т.е. на 10 выполненных диагностических операций необходимо выявление одного случая рака). Это становится возможным при специфичности выбранной скрининговой стратегии больше 99,8 % и чувствительности 75% для ранних стадий болезни [7,12,13,15,18,19,23,26,27]. Первые скрининговые осмотры женщин были начаты в 1980-х годах, но они были малоэффективны, так как выполняли только трансабдоминальное сканирование малого таза. В 1990 году I. Jacobs включил в модель для прогнозирования ультразвуковое трансвагинальное сканирование и исследование онкомаркёра СА-125, и, оценив в баллах некоторые параметры – многокамерность образования, наличие солидного компонента, метастазы, асцит, уровень СА-125, менопаузальный статус, – вывел модель «индекс риска злокачественности (ИРЗ)». Чувствительность данного ИРЗ составила 85%, точность 97% [11].

В 1999 году начата и в 2009 году завершена работа «The International Ovarian Tumor Analysis» (IOTA), целью которой было создание правил и разработка моделей для характеристики яичниковых образований. Использование данных

моделей позволяет врачу, независимо от его квалификационной категории, лучше понять генез опухоли яичника и роль СА-125 и других онкомаркёров. Исследование проводилось в 20 различных центрах, в различных странах, в специализированных клиниках онкологии.

В 2012 году S. Campbell, в 2013 году J. Kaijser с соавт. опубликовали результаты, полученные Международной группой исследователей, которой были предложены две модели логистической регрессии (ЛГ) – ЛР-1 и ЛР-2 для определения «доброкачественности» и «злокачественности» опухолей яичников. Обследование проводилось врачом ультразвуковой диагностики (УЗД). В анализ было включено более 40 клинических и ультразвуковых переменных, чувствительность составила 96 %, точность 90%. Если данное обследование проводит менее квалифицированный врач УЗД, то соответствующие показатели будут 86% и 80%. Таким образом, распознавание типичной ультразвуковой картины опытным врачом – лучший способ охарактеризовать патологию яичников, а СА-125 не улучшает диагностическую точность в предсказании злокачественности. О значимости роли врача, выполняющего процесс УЗИ, и его квалификации пишут T. Van Gorp (2010) и D. Fischerova (2011) [17,18,25].

Команда Международной группы исследователей утверждает, что их алгоритмы должны использоваться для распределения женщин на оперативное лечение в специализированные лечебные учреждения [12].

По мнению S. Campbell (2013), пока нет свидетельств, согласно которым популяционный скрининг женщин помог бы сократить уровень смертности от рака яичников. Необходима модель, которая позволит принимать решение о виде лечения: операция либо консервативная терапия [30].

L. Valentin с соавт. (2013), принимавшими участие в IOTA, были опубликованы данные о 1148 пациентках постменопаузального возраста с образованиями в проекции малого таза 5 см и менее, имеющих, по данным УЗИ, типичные признаки «доброкачественности» образования: эконегативные, однокамерные опухоли имели в 0,96 % случаев рака яичников. Многие женщины, имеющие эконегативные, однокамерные, аваскулярные образования, были исключены из дальнейшего исследования, им было рекомендовано наблюдение 1 раз в год. Возможно, если бы они подверглись оперативному лечению, процент выявления раннего рака яичников был бы выше [20,21].

Таким образом, с целью улучшения ранней диагностики рака яичников на протяжении многих лет учёными разных стран ведутся поиски новых методов обследования, в том числе более чувствительных онкомаркёров. Возможно, сочетание онкомаркёров СА-125, HE-4, индекса ROMA и ультразвукового исследования с доплерографией позволит достичь идеальной чувствительности и специфичности необходимой для раннего обнаружения рака яичников.

Литература

1. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. — В 3-х томах. — М.: Видар, 2010. — Т. 2. — 306 с.
2. Бреусенко В.Г., Демина Л.Н., Голова Ю.А., Штыров С.В., Степанов К.И. Значение современных методов диагностики опухолей яичника у женщин в период постменопаузы // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 3. — С. 67-72.
3. Борисова Е.А., Пашов А.И., Букреев А.В. К вопросу ранней диагностики злокачественных эпителиальных опухолей яичников (обзор литературы) // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщин». — Томск, 2012. — С. 1-7.
4. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). — М.: МЕДГИЗ, 1954. — 323 с.
5. Жордания К.И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 4-9.
6. Камышников В.С. Онкомаркеры: методы определения, референтные значения, интерпретация тестов: справочник. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 120 с.
7. Первый В.С., Сухой В.Ф. Онкомаркеры. Клинико-диагностический справочник. — Ростов н/Д: Феникс, 2012. — 126 с.
8. Флейшер А., Меннинг Ф., Дженти Ф., Ромеро Р. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. — В 2 частях. : пер. с англ. — М.: Видар, 2004. — Ч. 2. — 259 с.
9. Цхай В.Б., Андреева А.А., Блинова Е.А., Ульянова И.О., Котова О.И., Журавлев С.В. Клинический случай гигантской гранулезноклеточной опухоли яичника // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 2. — С. 86-89.
10. Pils D., Dan Tong, Hager G., Obermayr E., Aust S., Heinze G., Kohl M., Schuster E., Wolf A., Sehoul J., Braicu I., Vergote I., Van Gorp T., Mahner S., Concin N., Speiser N., Zeillinger R. A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer- a study of the OVCAD consortium [Electronic resource] // BMC Cancer. — 2013. — Vol. 13. — URL : <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/178>.
11. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih IeM., Vang R. Are all pelvic (non uterine) serous carcinomas of tubal origin? // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34. — P. 1407-1416.
12. Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases // Clin. Chem. — 2011. — Vol. 57. — P. 1534-1544.
13. Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., Bergamelli S., Bandiera E., Tassi R.A., Romani C., Todeschini P., Odicino F.E., Facchetti F., Pecorelli S., Ravaggi A. Diagnostic and prognostic impact of serum HE 4 detection in endometrial carcinoma // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 104. — P. 1418-1425.
14. Braun R., Finney R., Yan C., Chen Q.R., Hu Y., Edmonson M., Meerzaman D., Buetow K. Discovery analysis of TCGA data reveals association between germline genotype and survival in ovarian cancer patients // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 3. — P. e55037.
15. Kim Y.M., Whang D.H., Park J., Kim S.H., Lee S.W., Park H.A., Ha M., Choi K.H. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA 125 for detecting ovarian cancer : a prospective case – control study in a Korean population // Clin. Chem. Med. — 2011. — Vol. 49. — P. 527-534.
16. Ciucci A., De Stefano I., Vellone V.G., Lisi L., Bottoni C., Scambia G., Zannoni G.F., Gallo D. Expression of the glioma-associated oncogene homolog 1 (gli1) in advanced serous ovarian cancer is associated with unfavorable overall survival // PLoS One. — 2013. — Vol. 8, № 3. — P. e60145.
17. Fischerova, D. Ultrasound scanning of the and abdomen for staging of gynecological tumors : a review // Ultrasound Obstetrics Gynecol. — 2011. — Vol. 38. — P. 246-266.
18. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E., Daemen A., Leunen K., Amant F., Timmerman D., De Moor B., Vergote I. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer : prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm // Br. J. Cancer. — 2011. — Vol. 104. — P. 863-876.
19. Molina R., Escudero J.M., Augé J.M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE 4 a novel tumors marker for ovarian cancer : comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases // Tumor Biol. — 2011. — Vol. 32. — P. 1087-1095.
20. Fritz-Rdzanek A., Grzybowski W., Beta J., Durczyński A., Jakimiuk A. HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection // Oncology Letters. — 2012. — Vol. 4. — P. 385-389.
21. Kaijser J., Bourne T., Valentin L., Sayasneh A., Van Holsbeke C., Vergote I., Testa A.C., Franchi D., Van Calster B., Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 41, № 1. — P. 9-20.
22. Levine D., Brown D.L., Andreotti R.F., Benacerraf B., Benson C.B., Brewster W.R., Coleman B., Depriest P., Doubilet P.M., Goldstein S.R., Hamper U.M., Hecht J.L., Horrow M., Hur H.C., Marnach M., Patel M.D., Platt L.D., Puscheck E, Smith-Bindman R. Management of asymptomatic ovarian and other

adnexal cysts imaged at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256, № 3. – P. 943-954.

23. Dutta S., Wang F.Q., Fleischer A.C., Fishman D.A. New frontiers for ovarian cancer risk evaluation: proteomics and contrast-enhanced ultrasound // *Am. J. Roentgenol.* – 2010. – Vol. 194. – P. 349-354.

24. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 111-117.

25. Valentin L., Ameye L., Franchi D., Guerriero S., Jurkovic D., Savelli L., Fischerova D., Lissoni A., Van Holsbeke C., Fruscio R., Van Huffel S., Testa A., Timmerman D. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41, №1. – P. 80-89.

26. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L., Chang C.L., Chen S.H., Lee Y.S., Chen J.K., Lin Y.J., Chang P.Y., Wang C.J., Chao A.S., Chang S.D., Chang T.C., Lai C.H., Wang H.S. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation // *Mol. Cell. Proteomics*. – 2010. – Vol. 9. – P. 1873-1884.

27. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J., Junnila J., Huvila J., Kujari H., Setälä M., Härkki P., Jalkanen J., Fraser J., Mäkinen J., Auranen A., Poutanen M., Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts // *Br. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 100, № 8. – P. 1315-1319.

28. Pitta Dda R., Sarian L.O., Barreta A., Campos E.A., Andrade L.L., Fachini A.M., Campbell L.M., Derchain S. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 423-436.

29. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains cancer-prone stem cell niche // *Nature*. – 2013. – Vol. 495, № 7440. – P. 241-245.

30. Campbell S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 40. P. 245-254.

31. Manegold-Brauer G., Bellin A.K., Tercanli S., Lapaire O., Heinzlmann-Schwarz V. The special role of ultrasound for screening, staging and surveillance of malignant ovarian tumors: distinction from other methods of diagnostic imaging // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 289. – P. 491-498.

References

1. Bulanov M.N. Ultrasonic gynecology. – In 3 volumes. – M: Vidar, 2010. – Vol. 2 – P. 306.

2. Breusenko V.G., Demina L.N., Golova Yu.A., Shtyrov S.V., Stepanov K.I. The value of modern methods of diagnosis

the ovarian tumors in postmenopausal women // *Russian Bulletin of Obstetrician-gynecologist*. – 2003. – № 3. – P. 67-72.

3. Borisova E.A., Pashov A.I., Boukreev A.V. To the question of early diagnosis of malignant epithelial ovarian tumors (review) // *Materials of interregional scientific-practical conference «Health of female child, adolescent girl, women»*. – Tomsk, 2012. – P. 1-7.

4. Glazunov M.F. Ovarian tumors (morphology, histogenesis, problems of pathogenesis). – M: Medgiz, 1954. – P. 323.

5. Jordania K.I. Serous ovarian cancer or serous cancer of the fallopian tube? // *Oncogynecology*. – 2012. – № 3. – P. 4-9.

6. Kamyshnikov V.S. Tumor markers: methods of determining reference values, the interpretation of tests: a guide. – M.: MEDpress-inform, 2011. – P.120.

7. Pervyi V.S., Sukhoy V.F. Tumor markers. Clinical Diagnostic Handbook. – Rostov on / D: Phoenix, 2012. – P. 126.

8. Fleisher A., Menning F., Genty F., Romero R. Sonography in obstetrics and gynecology. Theory and practice. – In 2 parts. : Transl. from English. – M.: Vidar, 2004 – Part 2 – P. 259.

9. Tskhai V.B. Andreeva A.A., Blinova E.A., Ulyanova I.O., Kotova O.I., Zhuravlev S.V. Clinical case of a giant ovarian granulosa cell tumor // *Siberian Medical Review*. – 2014. – № 2. – P. 86-89.

10. Pils D., Dan Tong, Hager G., Obermayr E., Aust S., Heinze G., Kohl M., Schuster E., Wolf A., Sehouli J., Braicu I., Vergote I., Van Gorp T., Mahner S., Concin N., Speiser N., Zeillinger R. A combined blood based gene expression and plasma protein abundance signature for diagnosis of epithelial ovarian cancer- a study of the OVCAD consortium [Electronic resource] // *BMC Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – URL : <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/178>.

11. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih IeM., Vang R. Are all pelvic (non uterine) serous carcinomas of tubal origin? // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 1407-1416.

12. Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases // *Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1534-1544.

13. Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., Bergamelli S., Bandiera E., Tassi R.A., Romani C., Todeschini P., Odicino F.E., Facchetti F., Pecorelli S., Ravaggi A. Diagnostic and prognostic impact of serum HE 4 detection in endometrial carcinoma // *Br. J. Cancer*. – 2011. – Vol. 104. – P. 1418-1425.

14. Braun R., Finney R., Yan C., Chen Q.R., Hu Y., Edmonson M., Meerzaman D., Buetow K. Discovery analysis of TCGA data reveals association between germline genotype and survival in ovarian cancer patients // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e55037.
15. Kim Y.M., Whang D.H., Park J., Kim S.H., Lee S.W., Park H.A., Ha M., Choi K.H. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA 125 for detecting ovarian cancer : a prospective case – control study in a Korean population // Clin. Chem. Med. – 2011. – Vol. 49. – P. 527-534.
16. Ciucci A., De Stefano I., Vellone V.G., Lisi L., Bottoni C., Scambia G., Zannoni G.F., Gallo D. Expression of the glioma-associated oncogene homolog 1 (gli1) in advanced serous ovarian cancer is associated with unfavorable overall survival // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e60145.
17. Fischerova, D. Ultrasound scanning of the and abdomen for staging of gynecological tumors : a review // Ultrasound Obstetrics Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 246-266.
18. Van Gorp T., Cadron I., Despierre E., Daemen A., Leunen K., Amant F., Timmerman D., De Moor B., Vergote I. HE 4 and CA 125 as a diagnostic test in ovarian cancer : prospective validation of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm // Br. J. Cancer. – 2011. – Vol. 104. – P. 863-870.
19. Molina R., Escudero J.M., Augé J.M., Filella X., Foj L., Torné A., Lejarcegui J., Pahisa J. HE 4 a novel tumors marker for ovarian cancer : comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases // Tumor Biol. – 2011. – Vol. 32. – P. 1087-1095.
20. Fritz-Rdzanek A., Grzybowski W., Beta J., Durczyński A., Jakimiuk A. HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection // Oncology Letters. – 2012. – Vol. 4. – P. 385-389.
21. Kaijser J., Bourne T., Valentin L., Sayasneh A., Van Holsbeke C., Vergote I., Testa A.C., Franchi D., Van Calster B., Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 9-20.
22. Levine D., Brown D.L., Andreotti R.F., Benacerraf B., Benson C.B., Brewster W.R., Coleman B., Depriest P., Doubilet P.M., Goldstein S.R., Hamper U.M., Hecht J.L., Horrow M., Hur H.C., Marnach M., Patel M.D., Platt L.D., Puscheck E, Smith-Bindman R. Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: society of radiologists in ultrasound consensus conference statement // Radiology. – 2010. – Vol. 256, № 3. – P. 943-954.
23. Dutta S., Wang F.Q., Fleischer A.C., Fishman D.A. New frontiers for ovarian cancer risk evaluation: proteomics and contrast-enhanced ultrasound // Am. J. Roentgenol. – 2010. – Vol. 194. – P. 349-354.
24. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology // Ann. Oncol. – 2012. – Vol.8. – P. 111-117.
25. Valentin L., Ameye L., Franchi D., Guerriero S., Jurkovic D., Savelli L., Fischerova D., Lissoni A., Van Holsbeke C., Fruscio R., Van Huffel S., Testa A., Timmerman D. Risk of malignancy in unilocular cysts : a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41, №1. – P. 80-89.
26. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L., Chang C.L., Chen S.H., Lee Y.S., Chen J.K., Lin Y.J., Chang P.Y., Wang C.J., Chao A.S., Chang S.D., Chang T.C., Lai C.H., Wang H.S. Stress-induced phosphoprotein 1 as a secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation // Mol. Cell. Proteomics. – 2010. – Vol. 9. – P. 1873-1884.
27. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J., Junnila J., Huvila J., Kujari H., Setälä M., Härkki P., Jalkanen J., Fraser J., Mäkinen J., Auranen A., Poutanen M., Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100, № 8. – P. 1315-1319.
28. Pitta Dda R., Sarian L.O., Barreta A., Campos E.A., Andrade L.L., Fachini A.M., Campbell L.M., Derchain S. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 423-436.
29. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains cancer-prone stem cell niche // Nature. – 2013. – Vol. 495, № 7440. – P. 241-245.
30. Campbell S. Ovarian cancer : role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – Vol. 40. P. 245-254.
31. Manegold-Brauer G., Bellin A.K., Tercanli S., Lapaire O., Heinzelmann-Schwarz V. The special role of ultrasound for screening, staging and surveillance of malignant ovarian tumors: distinction from other methods of diagnostic imaging // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 289. – P. 491-498.

Сведения об авторах

Борисова Елена Анатольевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2642983; e-mail: borisova2209@rambler.ru.

Пашов Александр Иванович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.8(391) 2642983; e-mail: rashov@mail.ru.

Буланов Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий диагностическим отделением Владимирского областного клинического онкологического диспансера, профессор кафедры внутренних болезней ИМО, ФГБОУ ВПО Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого МЗ РФ.

Адрес: 173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, г. 41; тел. 8(162) 773458; e-mail: doctorbulanov@gmail.com.